



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 622 364 A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94105774.7

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 401/04, C07D 211/90,  
C07D 215/12, A61K 31/445

(22) Anmeldetag: 14.04.94

(30) Priorität: 27.04.93 DE 4313691

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
02.11.94 Patentblatt 94/44

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

(71) Anmelder: BAYER AG

D-51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder: Stoltefuss, Jürgen, Dipl.-Ing.  
Parkstrasse 20  
D-42781 Haan (DE)  
Erfinder: Goldmann, Siegfried, Dr.  
Am Osterholz 91  
D-42327 Wuppertal (DE)

Erfinder: Straub, Alexander, Dr.

Moospfad 30

D-42113 Wuppertal (DE)

Erfinder: Bechem, Martin, Dr.

Hans-Böckler-Strasse 102

D-42111 Wuppertal (DE)

Erfinder: Gross, Rainer, Dr.

Platzhofstrasse 23

D-42115 Wuppertal (DE)

Erfinder: Heblisch, Siegbert, Dr.

Johann-Breuker-Platz 8

D-46244 Bottrop (DE)

Erfinder: Hüttner, Joachim, Dr.

Teschen-Sudberger-Strasse 13

D-42349 Wuppertal (DE)

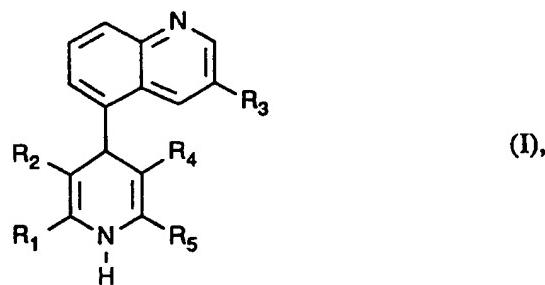
Erfinder: Rounding, Howard-Paul, Dr.

Pahlkestrasse 15

D-42115 Wuppertal (DE)

(54) 2,6-Disubstituierte 4-Chinolylidihydropyridine.

(57) Die Erfindung betrifft neue 2,6-Disubstituierte 4-Chinolyl-dihydropyridine



in welcher

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in Mitteln zur Behandlung  
von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

EP 0 622 364 A2

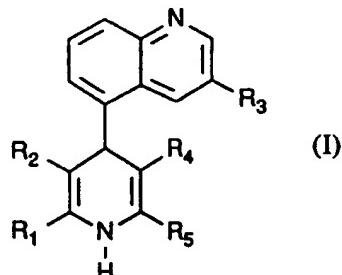
Die Erfindung betrifft neue 2,6-Disubstituierte 4-Chinolyl-dihydropyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in Mitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß 1,4-Dihydropyridine gefäßweiternde Eigenschaften besitzen und als Coronarmittel und Antihypertensiva verwendet werden können. Weiterhin ist bekannt, daß 1,4-Dihydropyridine eine Hemmung der Kontraktionskraft von glatten und cardialen Muskeln bewirken und zur Behandlung von Coronar- und Gefäßerkrankungen eingesetzt werden können. Aus US 5 100 900 sind auch bereits 4-Chinolyl-dihydropyridine bekannt, die eine positiv isotrope Wirkung besitzen.

Bei Kenntnis des Standes der Technik war es nicht vorhersehbar, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen die Kontraktionskraft des Herzens beeinflussen und deshalb zur Bekämpfung von cardiovaskulären Erkrankungen verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2,6-Disubstituierte 4-Chinolyl-dihydropyridine der allgemeinen Formel (I)

15



20

25

in welcher  
R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup>

gleich oder verschieden sind und  
für Wasserstoff, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder für geradkettiges oder ver-  
zweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch  
Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils  
bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -O-CO-  
R<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-OR<sup>9</sup> oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert ist,  
worin

35 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder  
verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>8</sup> und R<sup>8'</sup>

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu  
6 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
und

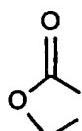
40 a und a'  
R<sup>2</sup>

gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2, 3, 4 oder 5 bedeuten,  
für Nitro, Cyano oder Formyl steht,

oder  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

gemeinsam einen Lactonring der Formel

45



50

R<sup>3</sup>

bilden,  
für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach  
gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluor-  
methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, geradkettiges oder verzweigtes Al-  
kyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder  
Carboxy substituiert ist, oder  
für Thiienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert

sind,  
 R<sup>4</sup>  
 für eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-A-R<sup>14</sup> oder  
 -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>) steht,  
 worin  
 5 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, Cyano oder durch Aryl, Aryloxy, Arylthio mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder  
 10 15 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder  
 20 25 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen 5- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Sauerstoff oder durch Formel S(O)<sub>b</sub>, -CO- oder -NR<sup>17</sup> unterbrochen ist, worin  
 b eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
 R<sup>17</sup> Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder  
 30 35 einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,  
 40 45 und der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,  
 A eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
 R<sup>14</sup> Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder  
 50 55 einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Sauerstoff -CO-, -CO-

NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>c</sub>-oder -NR<sup>18</sup> unterbrochen ist,  
worin

c

5

R<sup>18</sup>

die oben angegebene Bedeutung von b hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
oder der bis zu 3-fach gleich oder verschieden unterbrochen ist durch Arylidene mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen cyclischen Rest der Formel

10



15

d und e

worin

gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,

und worin Arylidene und die Heterocyclen ihrerseits durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

20

und wobei der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, -O-NO<sub>2</sub>, geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio, Alkoxy oder Acyloxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl, Aryloxy oder Arylthio mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder

25

der Kohlenwasserstoffrest durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup>, -CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> oder -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert ist,  
worin

30

R<sup>19</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist

und

35

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

40

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

45

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>

gemeinsam unter Einbezug der Sauerstoffatome und des Phosphors einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden,

und deren Salze,

mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.

50

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoësäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

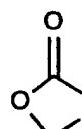
55

Die erfindungsgemäßen Verbindungen existieren in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereomerengemische. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer

einheitlichen Bestandteile trennen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

- |    |  |   |
|----|--|---|
|    | R <sup>1</sup> und R <sup>5</sup>                                    | gleich oder verschieden sind und<br>für Wasserstoff, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder für geradkettiges oder ver-<br>zweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch<br>Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils<br>bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup> , -O-CO-<br>R <sup>8</sup> , -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>a</sub> -OR <sup>8'</sup> oder -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>a</sub> -NR <sup>9</sup> R <sup>10</sup> substituiert ist,<br>worin |
| 5  | R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup> , R <sup>9</sup> und R <sup>10</sup> | gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder<br>verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  |
| 10 | R <sup>8</sup> und R <sup>8'</sup>                                   | gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu<br>4 Kohlenstoffatomen bedeuten,<br>und  |
| 15 | a und a'<br>R <sup>2</sup>   | gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten,<br>für Nitro, Cyano oder Formyl steht,   |
| 20 | oder<br>R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>                            | gemeinsam einen Lactonring der Formel   |



	$R^3$	für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
30	$R^4$	für eine Gruppe der Formel $-CO-NR^{12}R^{13}$ , $-CO-A-R^{14}$ oder $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ steht, worin
35	$R^{12}$ und $R^{13}$	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch Phenyl oder Pyridyl substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder
40		Phenyl oder Pyridyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,
45		oder
50	$R^{12}$ und $R^{13}$	gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclylus bilden, der gegebenenfalls durch Sauerstoff oder durch $S(O)_b$ , $-CO$ - oder $-NR^{17}$ unterbrochen sein kann, worin
55	b $R^{17}$	eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, oder einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder durch Phenyl oder Pyridyl substituiert

ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

und der Heterocyclozus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Pyridyl oder

durch verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl substituiert ist,

eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,

Wasserstoff, Phenyl oder Pyridyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind, oder

einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Sauerstoff oder durch -CO-, -CO-NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>c</sub>- oder NR<sup>18</sup> unterbrochen ist,

worin

die oben angegebene Bedeutung von b hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

oder der bis zu 2-fach gleich oder verschieden unterbrochen ist durch Phenyliden oder einen cyclischen Rest der Formel

5

A

R<sup>14</sup>

10

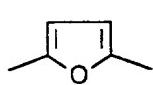
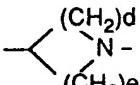
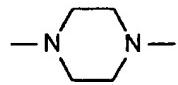
C

15

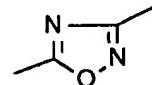
R<sup>18</sup>

20

25



oder



30

worin

d und e

gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,

und wobei der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Hydroxy, -O-NO<sub>2</sub>, geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio, Alkoxy oder Acyloxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy, Phenylthio oder Pyridyl substituiert ist, wobei die Cyclozus ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind, oder

der Kohlenwasserstoffrest durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup>, -CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> oder -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert ist,

40

45

R<sup>19</sup>

worin

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist

und

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup>

50

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>

die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>

55

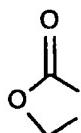
gemeinsam unter Einbezug der Sauerstoffatome und des Phosphors einen 6-gliedrigen gesättigten Cyclus bilden

und deren Salze,

mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

- |    |   |   |
|----|---|---|
|    | R <sup>1</sup> und R <sup>5</sup>                                       | gleich oder verschieden sind und<br>für Wasserstoff, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder Methyl oder Ethyl stehen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxykarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR <sup>6</sup> R <sup>7</sup> , -O-CO-R <sup>8</sup> , -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>a</sub> -OR <sup>8'</sup> oder -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>a</sub> -NR <sup>9</sup> R <sup>10</sup> substituiert sind,<br>worin |
| 5  | R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup> , R <sup>8</sup> und R <sup>10</sup>    | gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeuten,  |
| 10 | R <sup>8</sup> und R <sup>8'</sup>                                      | gleich oder verschieden sind und Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeuten,<br>und  |
| 15 | a und a'<br>R <sup>2</sup><br>oder<br>R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup> | gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2 oder 3 bedeuten,<br>für Nitro, Cyano oder Formyl steht,<br>gemeinsam einen Lactonring der Formel   |



- |   |  |
|---|--|
|   | bilden,  |
| R <sup>3</sup>  | für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen substituiert ist,  |
| R <sup>4</sup>  | für eine Gruppe der Formel -CO-NR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> oder -CO-A-R <sup>14</sup> steht,<br>worin   |
| R <sup>12</sup> und R <sup>13</sup>                                     | gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Phenyl oder einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen substituiert sein kann,  |
| A   | eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,   |
| R <sup>14</sup>   | Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, oder<br>einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Schwefel oder durch -CO-NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO- oder -NR <sup>18</sup> unterbrochen ist,<br>worin   |
| R <sup>18</sup>   | Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,<br>und wobei der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio oder Pyridyl substituiert ist, oder<br>durch eine Gruppe der Formel -CO <sub>2</sub> -R <sup>19</sup> , -CONR <sup>20</sup> R <sup>21</sup> oder -NR <sup>22</sup> R <sup>23</sup> substituiert ist,<br>worin |
| R <sup>19</sup>   | die oben angegebene Bedeutung von R <sup>18</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist<br>und  |
| R <sup>20</sup> , R <sup>21</sup> , R <sup>22</sup> und R <sup>23</sup> | die oben angegebene Bedeutung von R <sup>12</sup> und R <sup>13</sup> haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,   |
| und deren Salze,  | mit der Maßgabe, daß R <sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R <sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.   |

und deren Salze,

mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.

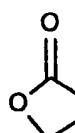
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Formyl, Cyano, Trifluormethyl oder Methyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy,

Methoxy, Acetoxy, Amino oder durch einen Rest der Formel  $O-(CH_2)_a-OCH_3$  oder  $-O-(CH_2)_a-NH_2$  substituiert ist,  
worin

a und a' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2 oder 3 bedeuten,  
R<sup>2</sup> für Nitro oder Cyano steht,

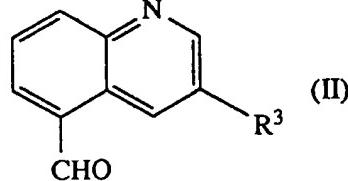
10 oder  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam für einen Lactonring der Formel



20		stehen, für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert ist,
	R <sup>3</sup>	für eine Gruppe der Formel -CO-A-R <sup>14</sup> steht, worin
25	A	eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet und
	R <sup>14</sup>	einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochen ist und der gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyano, Phenyl, Pyridyl oder Phenoxy substituiert ist, oder
30		durch eine Gruppe -NR <sup>22</sup> R <sup>23</sup> substituiert ist, worin
	R <sup>22</sup> und R <sup>23</sup>	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten
35	und deren Salze,	mit der Maßgabe, daß R <sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R <sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden

40 Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet,  
daß man im Fall, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, aber nicht gemeinsam einen Lactonring bilden,

### [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

55 R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,  
zunächst mit Acylderivaten der allgemeinen Formel (III)

$$R^5-CO-CH_2-R^4 \quad (III)$$

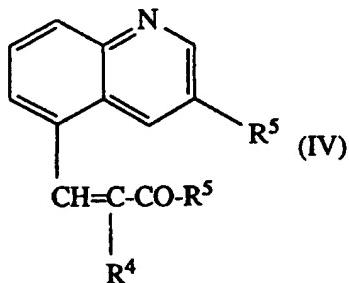
in welcher

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
gegebenenfalls unter Isolierung der entsprechenden Ylidverbindungen der allgemeinen Formel (IV)

5

10

15



20

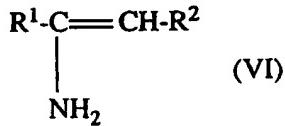
in welcher  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
umsetzt und anschließend entweder mit Verbindungen der Formel (V)

R<sup>1</sup>-CO-CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> (V)

25

in welcher  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
in Anwesenheit von Ammoniak oder Ammoniumsalzen, oder direkt mit Aminoderivaten der allgemeinen Formel (VI)

30

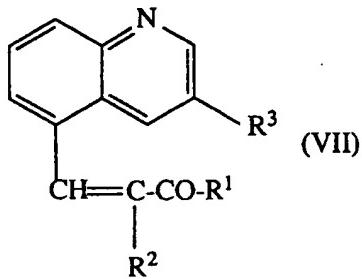


35

in welcher  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln umgesetzt,  
oder  
[B] die Aldehyde der allgemeinen Formel (II) zunächst mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (V), gegebenenfalls unter Isolierung der Ylidverbindungen der allgemeinen Formel (VII)

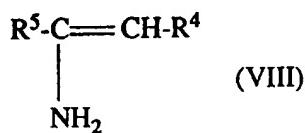
45

50

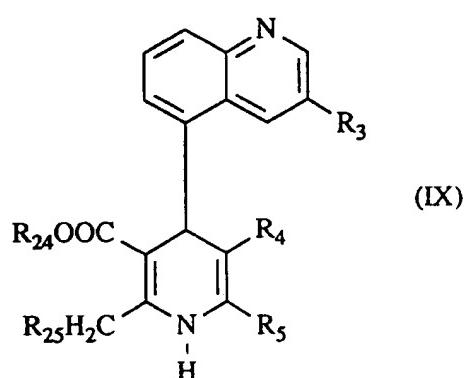


55

in welcher  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
umgesetzt und in einem nächsten Schritt mit den oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (III) in inerten Lösungsmitteln, in Anwesenheit von Ammoniak oder Ammoniumsalzen oder direkt mit Enaminocarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, oder im Fall, daß  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactonring bilden, [C] zunächst nach denen unter [A] und [B] aufgeführten Methoden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



30 in welcher  
 $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 $R^{24}$  für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Rest steht  
und  
 $R^{25}$  für eine übliche Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor oder Acetoxy steht,  
35 herstellt und nach üblichen Verfahren einen säure- oder basenkatalysierten Ringschluß anschließt.  
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgendes Formelschema erläutert werden:

40

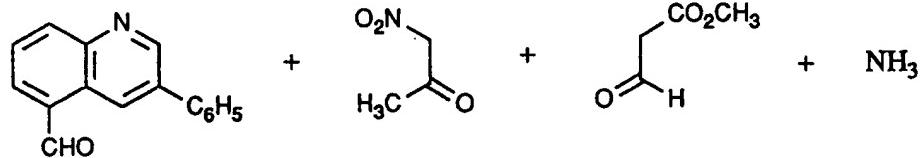
45

50

55

[A]

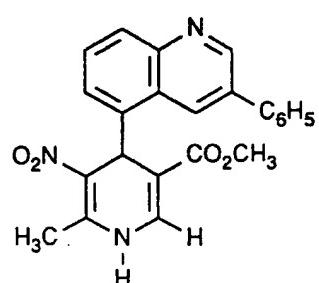
5



10



15



20

25

30

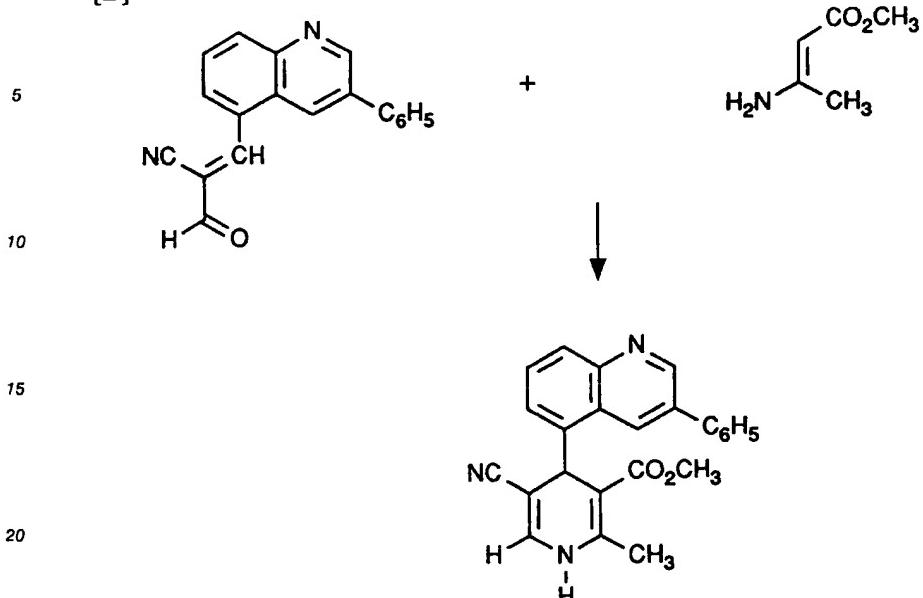
35

40

45

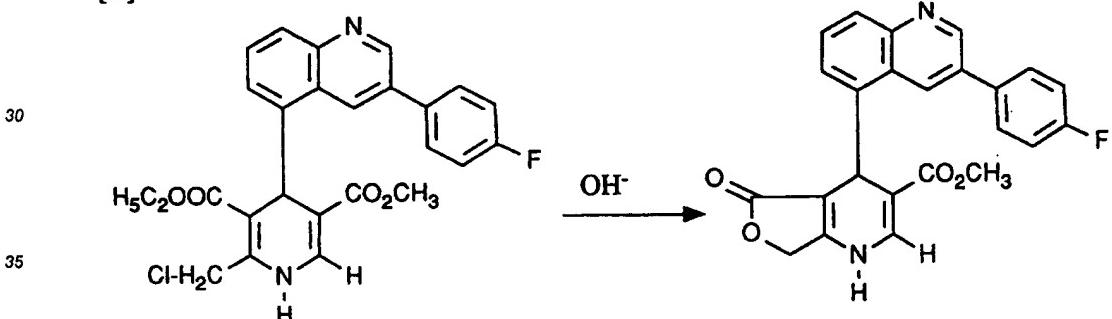
50

55



25

[C]



Als Lösemittel eignen sich für die Verfahren [A], [B] und [C] alle inerten organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n- bzw. iso-Propanol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykolmono- oder Dimethylether, Eisessig, Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Toluol oder Essigsäurealkylester.

Die Reaktionstemperatur für die Verfahren [A], [B] und [C] können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von 10 °C bis 200 °C, bevorzugt von 20 °C bis 150 °C.

Die Verfahren können bei Normaldruck, erhöhtem oder erniedrigtem Druck (beispielsweise von 0,5 bis 5 bar), vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt werden.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren ist das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch bei molaren Mengen der Reaktanden.

50 Enantiomerenreine Formen erhält man z.B., indem man Diastereomerengemische der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>4</sup> für einen optischen Rest steht, nach üblicher Methode trennt, anschließend die enantiomerenreinen Carbonsäuren herstellt und dann beispielsweise durch Veresterung mit entsprechenden Alkoholen in die enantiomerenreinen Dihydropyridincarbonsäureester überführt.

55 Geeignet als chirale Esterreste sind alle Ester enantiomerenreiner Alkohole wie beispielsweise 2-Butanol, 1-Phenylethanol, Milchsäure, Milchsäureester, Mandelsäure, Mandelsäureester, 2-Aminoalkohole, Zuckerderivate und viele andere enantiomerenreine Alkohole mehr.

Die Trennung der Diastereomeren erfolgt im allgemeinen entweder durch fraktionierte Kristallisation, durch Säulenchromatographie oder durch Craig-Verteilung. Welches das optimale Verfahren ist, muß von

Fall zu Fall entschieden werden, manchmal ist es auch zweckmäßig, Kombinationen der einzelnen Verfahren zu benutzen. Besonders geeignet ist die Trennung durch Kristallisation oder Craig-Verteilung bzw. eine Kombination beider Verfahren.

Die Aldehyde der allgemeinen Formel (II) sind zum Teil bekannt [DOS 4 011 105] oder können nach 5 üblichen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formeln (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) and (IX) sind bekannt oder können ebenfalls nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Die vorstehenden Herstellungsverfahren sind lediglich zur Verdeutlichung angegeben. Die Herstellung 10 der Verbindungen der Formel (I) sind nicht auf diese Verfahren beschränkt, sondern jede Modifikation dieser Verfahren ist in gleicher Weise für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches 15 Wirkspktrum. Sie beeinflussen die Kontraktionskraft des Herzens und den Tonus der glatten Muskulatur. Sie können deshalb in Arzneimitteln zur Beeinflussung des pathologisch veränderten Blutdrucks, als Koronatherapeutika und zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, zur Senkung des Blutzuckers, zur Abschwellung von Schleimhäuten und zur Beeinflussung des Salz- und Flüssigkeitshaushaltes verwendet werden.

Die Herz- und Gefäßwirkungen wurden am isoliert perfundierten Herzen des Meerschweinchens gefunden. Dazu werden die Herzen von 250 bis 350 g schweren Meerschweinchens verwendet. Die Tiere werden mit einem Schlag auf den Kopf getötet, der Thorax geöffnet, und in die freipräparierte Aorta eine 20 Metallkanüle eingebunden. Das Herz wird mit den Lungen aus dem Thorax herausgetrennt und über eine Aortenkanüle an die Perfusionsapparatur bei laufender Perfusion angeschlossen. Die Lungen werden an den Lungenwurzeln abgetrennt. als Perfusionsmedium dient eine Krebs-Henseleit-Lösung (1) (118,5 mmol/l NaCl, 4,75 mmol/l KCl, 1,19 mmol/l KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,19 mmol/l MgSO<sub>4</sub>, 25 mmol/l NaHCO<sub>3</sub>, 0,013 mmol/l Na<sub>2</sub>EDTA), deren CaCl<sub>2</sub>-Gehalt 1,2 mmol/l beträgt. Als energielieferndes Substrat werden 10 mmol/l 25 Glucose zugesetzt. vor der Perfusion wird die Lösung partikelfrei filtriert. Die Lösung wird mit Carbogen (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) zur Aufrechterhaltung des pH-Wertes 7,4 begast. Die Herzen werden mit konstantem Fluß (10 ml/min) bei 32°C mittels einer Rollenquetschpumpe perfundiert.

Zur Messung der Herzfunktion wird ein flüssigkeitsgefüllter Latexballon, der über eine Flüssigkeitssäule mit einem Druckaufnehmer verbunden ist, durch den linken Vorhof in den linken Ventrikel eingeführt, und 30 die isovolumetrischen Kontraktionen auf einem Schnellschreiber registriert. Der Perfusionsdruck wird mittels eines Druckaufnehmers, der vor dem Herzen mit dem Perfusionssystem in Verbindung steht, registriert. Unter diesen Bedingungen zeigt eine Senkung des Perfusionsdrucks eine Koronardilatation, eine Zu- bzw. Abnahme der linksventrikulären Kontraktionsamplitude eine Senkung bzw. einen Anstieg der Herzkontraktilität an. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in geeigneten Verdünnungen in das Perfusionssystem 35 kurz vor dem isolierten Herzen perfundiert.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der 40 Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische 45 Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu 50 verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu 55 welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

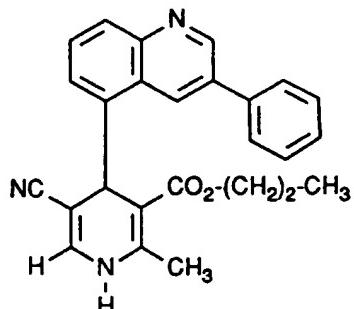
Beispiel 1

3-Cyano-6-methyl-4-(3-phenylchinolin-5-yl)-1,4-dihdropyridin-5-carbonsäurepropylester

5

10

15



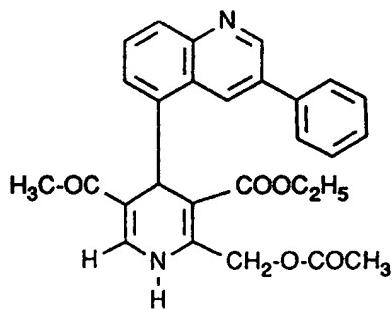
2,33 g (10 mmol) 3-Phenylchinolin-5-carbaldehyd werden in 20 ml n-Propanol mit 0,69 g (10 mmol) Isoxazol versetzt. In diese Suspension wird eine Lösung von 0,23 g (10 mmol) Natrium in 6 ml n-Propanol getropft. Es wird 4 Stunden bei 40 °C gerührt, mit 1,43 g (10 mmol) 3-Aminocrotonsäurepropylester und 0,6 ml (10 mmol) Essigsäure versetzt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Es wird abgekühlt, eingeengt und in Essigester/Wasser aufgenommen. Es wird abgetrennt, die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie mit Toluol/Essigester-Gemischen gereinigt. Nach Kristallisation mit Acetonitril erhält man 1,4 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 217 - 218 °C.

Beispiel 2 (Zwischenprodukt für Beispiel 3)

30 3-Acetyl-6-acetoxymethyl-4-(3-phenylchinolin-5-yl)-1,4-dihdropyridin-5-carbonsäureethylester

35

40



45 2,017 g (5 mmol) 2-(3-Phenylchinol-5-yliden)-4-acetoxy-3-oxo-buttersäureethylester werden mit 0,47 g (5,5 mmol) 4-Amino-3-buten-2-on und 0,33 ml Essigsäure in 40 ml Isopropanol 24 Stunden gekocht. Es wird abgekühlt, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen. Man erhält 0,76 g des Zwischenproduktes vom Schmelzpunkt 234-235 °C.

50

55

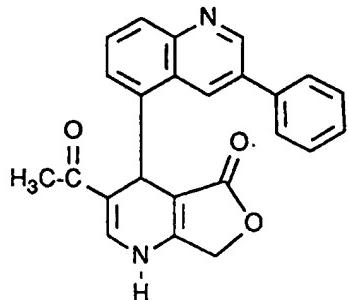
Beispiel 3

3-Acetyl-4-(3-phenylchinolin-5-yl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin

5

10

15



25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

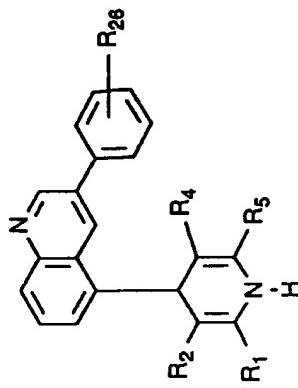
35

40

45

50

55

Tabelle 1:

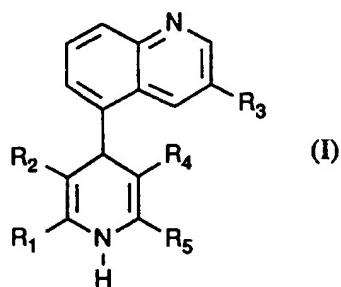
Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>26</sup>	F°C
4	-CH <sub>2</sub> O-CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	115
5	-CH <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	
6	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	H	186
7	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	Cl	120
8	-CH <sub>3</sub>	-CN	-COCH <sub>3</sub>	H	F	262

Fortsetzung Tabelle 1:

Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>26</sup>	F°C	Enantiomer
9	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO-CH <sub>3</sub>	H	H	278	
10	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H		
11	H	-CN	-CO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	171-173	(-)
12	H	-CN	-CO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	171-174	(+)
13	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	H	139	
14	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	H	212	
15	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CF <sub>3</sub>	H	182	
16	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H		
17	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> ·O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·NH <sub>2</sub>	H	162	
18	-CH <sub>3</sub>	-CN	-CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> ·O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·NH <sub>2</sub>	H		Schauum

**Patentansprüche**

1. 2,6-Disubstituierte 4-Chinolyldihydropyridine der allg. Formel (I)



in welcher  
R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup>

15

gleich oder verschieden sind und  
für Wasserstoff, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder für geradkettiges oder  
verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls  
durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl  
mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  
-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -O-CO-R<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-OR<sup>8</sup> oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert ist,  
worin

20

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

R<sup>8</sup> und R<sup>8'</sup>

25

a und a'

R<sup>2</sup>

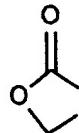
oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

30

gemeinsam einen Lactonring der Formel

35



bilden,

40

R<sup>3</sup>

für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach  
gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino,  
Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, geradkettiges oder  
verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoff-  
atomen oder Carboxy substituiert ist, oder

45

R<sup>4</sup>

für Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls durch Halogen substitu-  
iert sind,  
für eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-A-R<sup>14</sup> oder -P(O)(OR<sup>15</sup>)-  
(OR<sup>16</sup>) steht,

50

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>

worin  
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen,  
verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoff-  
rest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch  
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, Cyano oder  
durch Aryl, Aryloxy, Arylthio mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder  
durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus  
mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, wobei  
die Cyclen ihrerseits durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder  
verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogen alkyl, Haloge-  
nalkoxy oder Halogen alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen sub-

55

stituiert sein können, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
 oder

5 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen 5- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Sauerstoff oder durch Formel S(O)<sub>b</sub>, -CO- oder -NR<sup>17</sup> unterbrochen ist,  
 worin

10 b eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
 Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

15 R<sup>17</sup> einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

20 und der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 A eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
 Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder

30 R<sup>14</sup> einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Sauerstoff -CO-, -CO-NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>c</sub>- oder -NR<sup>18</sup> unterbrochen ist,  
 worin

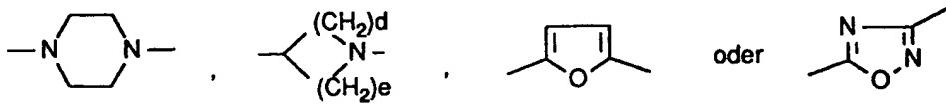
35 C die oben angegebene Bedeutung von b hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
 R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
 oder der bis zu 3-fach gleich oder verschieden unterbrochen ist durch Arylidien mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen cyclischen Rest der Formel

40

45

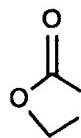
50

55



- worin  
d und e  
gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,  
und worin Arylidien und die Heterocyclen ihrerseits durch Halogen,  
10 Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio,  
Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit je-  
weils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,  
und wobei der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls bis zu 3-fach  
gleich oder verschieden durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,  
15 Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, -O-NO<sub>2</sub>, geradkettiges oder verzweigtes  
Alkylthio, Alkoxy oder Acyloxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder  
durch Aryl, Aryloxy oder Arylthio mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen  
oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigen Hetero-  
20 cyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert  
ist, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch  
Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy,  
Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkyl-  
thio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder  
25 der Kohlenwasserstoffrest durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup>,  
-CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> oder -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert ist,  
worin  
R<sup>19</sup>  
die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder  
verschieden ist  
und  
30 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup>  
die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> haben und mit diesen  
gleich oder verschieden sind,  
R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>  
gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit  
bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
oder  
35 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>  
gemeinsam unter Einbezug der Sauerstoffatome und des Phosphors einen  
5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden,  
und deren Salze,  
mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig  
40 unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.  
2. Verbindungen der allg. Formel (I) gem. Anspruch 1 in welcher  
R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und  
für Wasserstoff, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder für geradkettiges oder verzweig-  
tes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy,  
45 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4  
Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -O-CO-R<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-  
OR<sup>8</sup> oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert ist,  
worin  
50 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>  
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges  
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
R<sup>8</sup> und R<sup>8'</sup>  
gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit  
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
und  
55 a und a'  
gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten,  
R<sup>2</sup>  
für Nitro, Cyano oder Formyl steht,  
oder  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>  
gemeinsam einen Lactonring der Formel

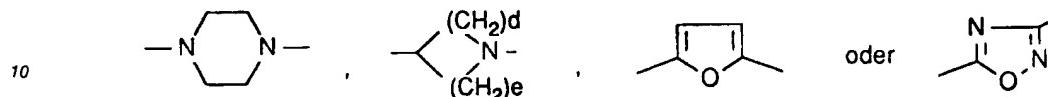
5



- R<sup>3</sup>** bilden,  
für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder  
für Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
- R<sup>4</sup>** für eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-A-R<sup>14</sup> oder -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>) steht,  
worin
- R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>** gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch Phenyl oder Pyridyl substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder Phenyl oder Pyridyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,
- R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>** oder gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Sauerstoff oder durch S(O)<sub>b</sub>, -CO- oder -NR<sup>17</sup> unterbrochen sein kann,  
worin
- b** eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
**R<sup>17</sup>** Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, oder einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder durch Phenyl oder Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,  
und der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Pyridyl oder durch verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl substituiert ist,
- A** eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
**R<sup>14</sup>** Wasserstoff, Phenyl oder Pyridyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind, oder einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Sauerstoff oder durch -CO-, -CO-NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>c</sub>- oder -NR<sup>18</sup> unterbrochen ist,  
worin

**EP 0 622 364 A2**

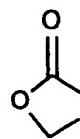
- c die oben angegebene Bedeutung von b hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
 R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
 5 oder der bis zu 2-fach gleich oder verschieden unterbrochen ist durch Phenyliden oder einen cyclischen Rest der Formel



- worin  
 d und e gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,  
 15 und wobei der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Hydroxy, -O-NO<sub>2</sub>, geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio, Alkoxy oder Acyloxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy, Phenylthio oder Pyridyl substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl mit jeweils mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind, oder  
 20 der Kohlenwasserstoffrest durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup>, -CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> oder -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert ist,  
 worin  
 25 R<sup>19</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist  
 und  
 30 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,  
 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten  
 35 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> oder gemeinsam unter Einbezug der Sauerstoffatome und des Phosphors einen 6-gliedrigen gesättigten Cyclus bilden  
 und deren Salze,  
 mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig  
 40 unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.

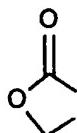
3. Verbindungen der allg. Formel (I) gem. Anspruch 1 in welcher  
 R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und  
 für Wasserstoff, Cyano, Formyl, Trifluormethyl oder Methyl oder Ethyl stehen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -O-CO-R<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-OR<sup>8</sup> oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind,  
 worin  
 45 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeuten,  
 R<sup>8</sup> und R<sup>8'</sup> gleich oder verschieden sind und Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeuten,  
 und  
 50 a und a'  
 R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2 oder 3 bedeuten,  
 für Nitro, Cyano oder Formyl steht,  
 oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring der Formel

5



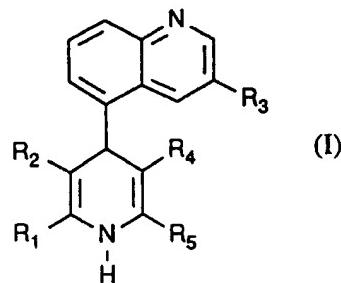
- R<sup>3</sup> bilden,  
 für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen substituiert ist,  
 R<sup>4</sup> für eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder -CO-A-R<sup>14</sup> steht,  
 worin  
 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Phenyl oder einen geradkettigen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen substituiert sein kann,  
 A eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
 R<sup>14</sup> Wasserstoff oder Phenyl bedeutet, oder  
 einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Schwefel oder durch -CO-NH-, -O-CO-, -CO-O-, -NH-CO- oder -NR<sup>18</sup> unterbrochen ist,  
 worin  
 R<sup>18</sup> Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,  
 und wobei der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio oder Pyridyl substituiert ist, oder  
 R<sup>19</sup> durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup>, -CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> oder -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert ist,  
 worin  
 die oben angegebene Bedeutung von R<sup>18</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist  
 und  
 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,  
 und deren Salze,  
 mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.
4. Verbindungen der allg. Formel (I) gem. Anspruch 1 in welcher  
 R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Formyl, Cyano, Trifluormethyl oder  
 Methyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Acetoxy, Amino oder  
 durch einen Rest der Formel O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-OCH<sub>3</sub> oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NH<sub>2</sub> substituiert ist,  
 worin  
 a und a'  
 R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2 oder 3 bedeuten,  
 für Nitro oder Cyano steht,  
 50 oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen Lactonring der Formel

55

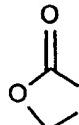


5            R<sup>3</sup>            stehen,  
 für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Methyl  
 oder Methoxy substituiert ist,  
 R<sup>4</sup>            für eine Gruppe der Formel -CO-A-R<sup>14</sup> steht,  
 worin  
 10            A            eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet  
 und  
 R<sup>14</sup>            einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6  
 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochen ist  
 15            und der gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyano, Phenyl,  
 Pyridyl oder Phenoxy substituiert ist, oder durch eine Gruppe -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert  
 ist,  
 worin  
 R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup>    gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl  
 20            mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten  
 und deren Salze,  
 mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig  
 unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden.

## 20 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allg. Formel (I)



25            in welcher  
 30            R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup>    R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup>    gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Cyano, Formyl, Trifluor-  
 methyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlen-  
 stoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder  
 verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffato-  
 men oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -O-CO-R<sup>8</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-OR<sup>8'</sup>  
 oder -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert ist,  
 worin  
 35            R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>    gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  
 Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffato-  
 men bedeuten,  
 40            R<sup>8</sup> und R<sup>8'</sup>    gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder ver zweigtes Alkyl mit  
 bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
 und  
 45            a und a'    gleich oder verschieden sind und eine Zahl 2, 3, 4 oder 5 bedeuten, R<sup>2</sup> für  
 Nitro, Cyano oder Formyl steht,  
 50            oder  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>    gemeinsam einen Lactonring der Formel



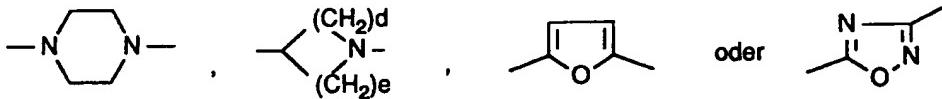
**R<sup>3</sup>**  
 bilden,  
 für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach  
 gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl,  
 Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy  
 oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Carboxy substituiert ist, oder  
**R<sup>4</sup>**  
 für Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,  
 für eine Gruppe der Formel -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-A-R<sup>14</sup> oder  
 -P(O)(OR<sup>15</sup>)(OR<sup>16</sup>) steht,  
**R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>**  
 worin  
 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen geradkettigen, verzweigten,  
 cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10  
 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8  
 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, Cyano oder durch Aryl, Aryloxy, Arylthio mit  
 jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten  
 oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder  
 O substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits durch Halogen, Cyano oder durch  
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl,  
 Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen  
 substituiert sein können, oder  
**Aryl**  
 mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder  
 ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O  
 bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen,  
 Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl,  
 Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4  
 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
 oder  
**R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup>**  
 gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen 5- bis 8-gliedrigen, gesättigten  
 oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Sauerstoff oder  
 durch Formel S(O)<sub>b</sub>, -CO- oder -NR<sup>17</sup> unterbrochen ist,  
 worin  
**b**  
 eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
**R<sup>17</sup>**  
 Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls  
 bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges  
 oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy  
 oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder  
 einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten  
 Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls  
 durch Hydroxy, Halogen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen  
 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 3 Heteroatomen  
 aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder  
 verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,  
 Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio  
 mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,  
 und der Heterocyclus gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes  
 Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Aryl mit 6 bis  
 10 Kohlenstoffatomen, einen 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten  
 Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O oder durch  
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
 das gegebenenfalls seinerseits durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert  
 sein kann,  
**A**  
**R<sup>14</sup>**  
 eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
 Wasserstoff oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 4- bis 7-gliedrigen,  
 gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der  
 Reihe S, N oder O bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden  
 durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy,  
 Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit

jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder  
 einen cyclischen, geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten  
 Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, der gegebenenfalls  
 bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Sauerstoff -CO-, -CO-NH-, -O-CO-, -CO-  
 O-, -NH-CO-, -SO<sub>2</sub>-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>e</sub>-oder -NR<sup>18</sup> unterbrochen ist,  
 worin

c die oben angegebene Bedeutung von b hat und mit dieser gleich oder verschieden  
 ist,

R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden  
 ist,

oder der bis zu 3-fach gleich oder verschieden unterbrochen ist durch Aryliden mit 6 bis 10  
 Kohlenstoffatomen oder einen cyclischen Rest der Formel



20 worin  
 d und e gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1 oder 2 bedeuten,  
 und worin Aryliden und die Heterocyclen ihrerseits durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

25 und wobei der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, -O-NO<sub>2</sub>, geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio, Alkoxy oder Acyloxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl, Aryloxy oder Arylthio mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N oder O substituiert ist, wobei die Cyclen ihrerseits bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxy carbonyl, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder der Kohlenwasserstoffrest durch eine Gruppe der Formel -CO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup>, -CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> oder -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> substituiert ist,

30 worin  
 R<sup>19</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>17</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist

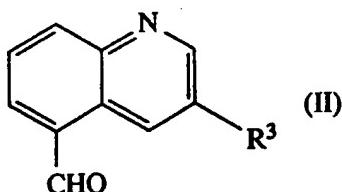
und  
 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> und R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

45 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
 oder

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gemeinsam unter Einbezug der Sauerstoffatome und des Phosphors einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden,

50 und deren Salze,  
 mit der Maßgabe, daß R<sup>5</sup> nicht für unsubstituiertes Alkyl stehen darf, wenn R<sup>1</sup> gleichzeitig unsubstituiertes Alkyl bedeutet oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactonring bilden,  
 dadurch gekennzeichnet, daß man im Fall, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gemeinsam einen Lactonring bilden,

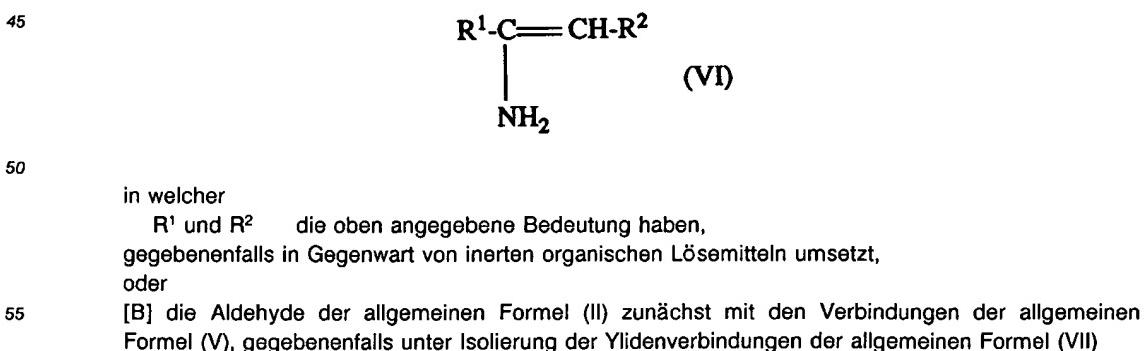
55 [A] Verbindungen der allg. Formel (II)

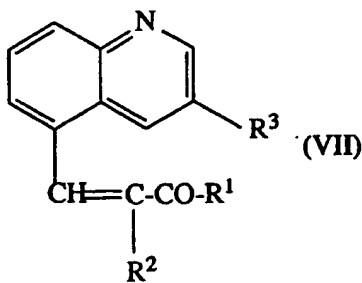


- 10 in welcher  
 $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
zunächst mit Acylderivaten der allgemeinen Formel (III)
- 15  $R^5\text{-CO-CH}_2\text{-R}^4$  (III)
- 15 in welcher  
 $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
gegebenenfalls unter Isolierung der entsprechenden Ylidverbindungen der allgemeinen Formel (IV)
- 20

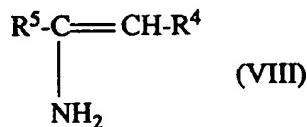


- in welcher  
 $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
umsetzt und anschließend entweder mit Verbindungen der Formel (V)
- 35  $R^1\text{-CO-CH}_2\text{-R}^2$  (V)
- in welcher  
40  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
in Anwesenheit von Ammoniak oder Ammoniumsalzen, oder direkt mit Aminoderivaten der allgemeinen Formel (VI)

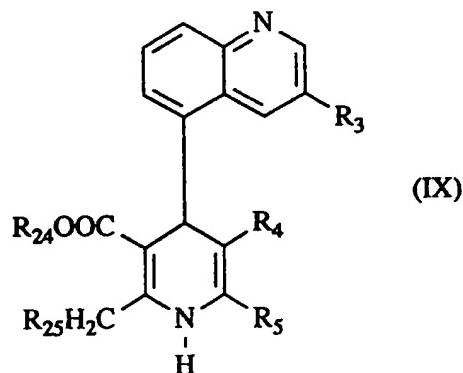




in welcher  
 $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
umgesetzt und in einem nächsten Schritt mit den oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen  
15 Formel (III) in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit von Ammoniak oder Ammoniumsalzen oder direkt  
mit Enaminocarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher  
25  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
umgesetzt,  
oder im Fall, daß  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactonring bilden,  
[C] zunächst nach denen unter [A] und [B] aufgeführten Methoden, Verbindungen der allgemeinen  
30 Formel (IX)



45 in welcher  
 $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 $R^{24}$  für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Rest steht  
und  
50  $R^{25}$  für eine übliche Abgangsgruppe steht,  
herstellt und nach üblichen Verfahren einen säure- oder basekatalysierten Ringschluß anschließt.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen.
- 55 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

**EP 0 622 364 A2**

8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls mit üblichen Hilfs und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 5 9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Arzneimitteln mit positiv ionotroper Wirkung.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55